Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität Berlin
Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. Petow.

Über familiäres Vorkommen von perniciöser Anämie unter besonderer Berücksichtigung von fünf Fällen.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von
Franz Balzer
aus Preiswitz, Kr. Gleiwitz

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.

1933

619

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität Berlin
Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. Petow.

Über familiäres Vorkommen von perniciöser Anämie unter besonderer Berücksichtigung von fünf Fällen.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von
Franz Balzer
aus Preiswitz, Kr. Gleiwitz

Tag der Promotion: 4. Aug. 1933

Buchdruckerei Thiele, Lippstadt/Westf.

Dekan: Prof. Dr. G o c h t.
Referent: Prof. Dr. P e t o w.
Korreferent: Prof. Dr. O. B e r g m a n n.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seitdem in der Medizin die Gedankengänge der Vererbung häufiger geworden sind, hat es nicht an Stimmen gefehlt, die perniciöse Anämie von dieser Seite zu betrachten. Vereinzelte Mitteilungen über familiäres Vorkommen von perniciöser Anämie liegen bereits um die Jahrhundertwende von Klein, Cabot und anderen Autoren vor. Sie gehörten aber zu den Seltenheiten. Erst im Anfang dieses Jahrhunderts wurden die Veröffentlichungen zahlreicher, zumal von einigen Autoren systematisch auf das Vorhandensein familiärer Fälle von perniciöser Anämie geachtet wurde, sodaß schon von Schaumann und Weinberg ein erheblicher Faktor bejaht wurde. Ein anderer Teil der besonderen Kenner der perniciösen Anämie war aber noch geneigt, familiäres Auftreten aus Umweltsbedingungen zu erklären oder es für zufällig und nicht als gesetzmäßig beweisbar zu betrachten. In den letzten Jahren erst erschienen einige größere Sammelwerke, besonders in der ausländischen Literatur, deren Material so groß war, daß es sich kaum um peristatische Momente handeln konnte. Dazu kam der Nachweis, daß perniciöse Anämie jeweils bei Blutsverwandten gehäuft auftrat, nie bei Ehegatten. Weinberg, Schaumann, Conner und viele andere machten sich die Mühe, genauere Familienuntersuchungen vorzunehmen. Sie konnten unter ihrem Material stets mehrere familiäre Fälle, teils in mehreren Generationen nachweisen, sodaß sich die Feststellung familiärer Fälle weit über das Maß der zufälligen Kasuistik erhob. Auch Naegeli, der lange eine ablehnende Haltung eingenommen hatte, bejahte in der letzten Auflage seines Handbuches den Einfluß der Artanlagen und schätzt das familiäre Vorkommen der perniciösen Anämie auf 8% der Fälle. Es ist bei einem ungelösten Problem stets reizvoll, das Für und Wider abzuwägen und dabei sich Rechenschaft zu geben, in welcher Weise überhaupt eine Beweisführung gelingen könnte. Vom vererbungswissenschaftlichen Standpunkt aus ist es zu bedauern, daß außer diesen einzelnen und Sammelkasuistiken vererbungswissenschaftliche beweiskräftige Untersuchungen nicht vorliegen. Das Fehlen dieser Untersuchungen hat aber recht wesentliche und kaum zu überwindende Gründe, denn die üblichen erbstatischen Methoden lassen sich gerade bei der perniciösen Anämie kaum durchführen. Sie ist eine seltene Krankheit, und darüber darf auch nicht hinwegtäuschen, daß sie sich in Krankenhäusern und Kliniken nach Schillings „Umfrage“ (Med. Klinik, Wochschr.) reichlicher findet; denn zu einer Zeit, wo keine leicht durchführbare Therapie bekannt war, kam früher oder später fast jeder Kranke mit perniciöser Anämie einmal in stationäre Behandlung, und viele kehrten immer wieder ins Krankenhaus zurück. Heute bereitet auch noch die Diagnose „perniciöse Anämie“ gewisse Schwierigkeiten und wird häufig nicht gestellt. Sie ist nur durch eingehende Untersuchun-

gen von Anämien, Carcinom und dergl. abzugrenzen, sodaß jede Statistik unzuverlässig wäre, in der nicht jeder einzelne, mit Einschluß eines Blutstatus, eingehend untersucht wäre. Dazu sind alle ihre einzelnen Symptome vieldeutig und unbestimmt, besonders auch das führende Symptom, die Blutarmut. Dazu kommt, daß das außerordentlich späte Manifestationsalter der perniciösen Anämie, das sich nach neueren Untersuchungen von Kurschmann u. a. immer mehr in die höheren und hohen Altersklassen verschoben hat, eine außerordentliche Unsicherheit in der zahlenmäßigen Auswertung eines Materials nach der statistischen Familienmethode bedeutet. Es ist zu bedenken, daß die Zahl der in der Literatur mitgeteilten familiären Fälle mit Rücksicht auf die Seltenheit der Erkrankung überhaupt nicht vernachlässigt und nicht zu niedrig veranschlagt werden kann. Ich habe die mir in der Literatur zugängigen Fälle von familiärer perniciöser Anämie zusammengestellt.

Klein behandelte als Erster im Jahre 1891 einen 49jährigen Patienten wegen perniciöser Anämie mit einem Blutbefund von 1.7 Mill. Erythrozyten, 3000 Leukozyten, Hb. 43%, F. I. 1.4, Megaloblasten, Anisocytose und Poikilocytose, dabei stellte er die interessante Tatsache fest, daß ein Bruder des Patienten an perniciöser Anämie gestorben sein sollte. In der Literatur ist dieser Fall von Redtenbacher 1886 als perniciöse Anämie beschrieben. Diese hatte sich nach überstandener Malaria entwickelt. Sektion ergab perniciöse Anämie, fettige Degeneration des Herzens, beiderseitiges Lungenoedem, Milztumor, geringe Atrophie der Leber. Auch in diesem Falle bestätigte der Blutbefund die klinische Diagnose. Eine Schwester, so schreibt Klein, starb im Alter von 29 Jahren an perniciöser Anämie nach dem übereinstimmenden Urteil der klinischen Autoritäten. 1899 fand Bryon, Bramwell perniciöse Anämie bei einer Vater und 2 Söhnen. Caccini 1900 bei einer Mutter, einem Sohn und einer Tochter. Cabot untersuchte 1200 Fälle und sah sie 1.) bei 2 Schwestern, 2.) bei Bruder und Schwester, Gilbert: 2 Brüder; Schmalz: Bruder und Schwester; Gulland beobachtete eine ungewöhnliche Gruppe, in der 5 Glieder derselben Familie, Vater, 3 Kinder und 1 Onkel an der Krankheit starben. Weill: 2 Brüder, Wilson hat in der Familie eines Patienten mit perniciöser Anämie und Rückenmarksveränderungen die Krankheit bei 2 Schwestern und einer Tante gesehen. Matthes hat in Hessen mehrfach ein familiäres Auftreten konstatiert, z. B. in einer Familie 3 Fälle. Schüpbach: eine Frau, deren Schwester 6 Jahre vorher an perniciöser Anämie starb, erkrankte daran in der Gravidität. Patek: bei 2 Brüdern und einer Schwester und bei 2 Schwestern Anämie von clorotischem Typ, dann ein Vetter und ein Onkel. Bartlett: von 8 Familienmitgliedern erkrankten Vater und 3 Söhne. Die Tochter hatte eine sekundäre Anämie, von 2 Fällen ergab die Sektion perniciöse Anämie. Roth: 2 Brüder, der eine erkrankte mit 45, der andere mit 59 Jahren, erwähnt sei noch dazu, daß 4 Kinder des einen Patienten ein völlig normales Blutbild hatten. Meulengracht: über eine interessante Gruppe von

8 Mitgliedern einer in guten Verhältnissen lebenden Familie, Vater und 3 Söhne starben an perniciöser Anämie, eine Tochter hatte eine ausgesprochene sekundäre Anämie. 4 Fälle davon wurden durch Sektion als p. A. bestätigt. Der Tod erfolgte im Alter von 44, 29, 35, 39 Jahren. Alle boten zu Beginn gastrointestinale Störungen mit Mund- und Zungengeschwüren, gelegentlich galliges Erbrechen. Der Zustand verschlechterte sich stets im Frühjahr. Nach einer anderen Mitteilung hatten 4 Brüder und ein Vetter perniciöse Anämie, die Mutter dieser Familie ist im Alter von 70 Jahren gestorben und soll sehr blaß gewesen sein. Ob beide Eltern aus derselben Familie stammten, ließ sich nicht feststellen. Dann berichtet derselbe Autor über 3 Fälle in einer Familie, 6 weitere Personen hatten Achylie, 4 davon hatten eine chronische Glossitis. Eine für gesund gehaltene Person zeigte im Blutbild Megalocytose bei erhöhtem F. I. und andere typische Befunde. Carr: Mutter und Tochter. Mustelin: 1.) Mutter, Tochter und Enkelin; eine Familie mit dominanter Vererbung. Die ersten Symptome zeigten sich beim ältesten Familienmitglied im 67., bei der Tochter im 42., bei der Enkelin im 24. Lebensjahr. In jeder Generation wurde hier die p. A. in jüngerem Lebensalter festgestellt. 2.) Tante, Base und Nichte. Levin und Ladd fanden unter 143 perniciösen neunmal weitere Fälle von Perniciosa in der Verwandtschaft. Mc. Adoo: Vater, 2 Söhne und 2 Töchter. Riley: 12 Familien, in denen 2 und auch mehrere Familienmitglieder erkrankten. Maclachan-Kline: in 3 Generationen 16 Familienmitglieder. Ungley-Suzmann: einmal 4 Geschwister und eine Tochter, einer der 4 Schwestern, ein anderes Mal 2 Schwestern. Gilford: 1.) eine Frau und 2 Cousinen. 2.) Schwester, 2 Brüder und Großtante. Morris und Falconer: 1.) 2 Schwestern, 2.) Mutter und Tochter, 3.) 2 Brüder und deren Schwestern. Decastello: 3 Schwestern, alle 3 erkrankten im 5. Jahrzehnt. Die p. A. nahm bei diesen einen sehr schnellen, remissionslosen Verlauf. Ein Onkel war ebenfalls daran gestorben. Schaumann hat jahrelang nicht weniger als 20 Familien beobachtet, in denen sich in aller nächster Verwandtschaft mindestens 2 Fälle von p. A. fanden Er fand siebenmal 2 Fälle in einer Familie: zweimal p. A. und Botriocephalus-Anämie in einer Familie; achtmal Botriocephalus-Anämie zweimal in einer Familie. Gulland und Goodall: Bruder und Schwester und ein Onkel väterlicherseits. Johannessohn: 2 Brüder; Mutter starb an Magenkrebs, Vater hatte einen chronischen Magenkatarrh. 2 Schwestern waren vollständig gesund bis in's hohe Alter hinein. Binswanger: 1.)Mutter und Sohn. 2.) Vater und Sohn. Weinberg: 1.) Mutter und Kind, 2.) Großmutter, Mutter und Tochter. V. Schilling: 1.) bei 3 Schwestern, 2.) bei der Tochter einer Perniciösen, schwere Schwangerschaftsanämie in der Anamnese und auffällig starke Polychromasie im 8. Monat einer Schwangerschaft, desgl. Subikterus und Polychromasie mit verminderter Resistenz bei dem Neffen der Perniciösen. Tscherning: 3 Geschwister, ein Bruder erkrankte im 58 Jahre an p. A., ein zweiter

mit 50 Jahren und eine Schwester mit 48 Jahren starben daran. Alle 3 Geschwister sind unter schlechten sanitären Verhältnissen aufgewachsen. Aus dem Stammbaum ergibt sich, daß 3 Glieder der einen Generation p. A. hatten, 3 Glieder einer zweiten Generation schwachsinnig sind. Nach einer zweiten Mitteilung 3 Schwestern. Dorst: Mutter und 4 Kinder, von den 13 Kindern der Familie hatten außer denen, die p. A. hatten, 2 Achylie. Hoff: Mutter und Tochter. Curschmann beobachtete Familien, in denen p. A. und Achylie vorkamen. Er behandelte 2 Brüder, die beide lange Jahre, bevor sie an p. A. erkrankten, Achylie aufwiesen. Liepelt beschreibt 2 spinale Syndrome bei perniciöser Anämie, eins fand sich bei Mutter und Tochter, die beide p. A. hatten. Blutleiden und spinales Syndrom ähnelten sich außerordentlich. Die Bluterkrankung verlief in beiden Fällen langsam, progressiv unter Remission. Das Verhalten der Erythrocyten war in beiden Fällen das gleiche. Es bestand in beiden Fällen ein spastisch-ataktische Paraparese mit Pyramidenreflexen, intakte Sensibilität und Blasen-Mastdarmfunktion bei völliger Verschonung der oberen Extremitäten. In einem 2. Fall, in dem gleichfalls bei dem perniciös-anämischen Vater sich anamnestisch mit Sicherheit eine spinale Erkrankung erweisen ließ, mit der der ebenfalls an p. A. leidende Sohn auch behaftet war. Das spinale Krankheitsbild war bei Vater und Sohn tabiform. Koll: 4 Brüder und eine Schwester. Reinhold: Mutter und Sohn. Böniger: Mutter und Tochter. Oesterreich: Vater und Sohn. Seyderhelm: Mutter und Sohn. Feklovà: 3 Brüder. Beim ersten fand sich ein Ca. des Magens, der zweite hatte eine p. A. nach einer Hernienoperation, im 3. Fall ein latentes Stadium. Grahm: Vater und 3 Kinder, eine weitere Tochter und eine Enkelin haben eine sekundäre Anämie, bei der ersten liegt gleichzeitig eine Achylie vor. Rausch und Zoltan geben die Krankengeschichte einer Frau mit p. A. wieder. Der elfjährige Sohn litt an einer leichten hyperchromen Anämie mit geringem Ikterus. Eine Tochter hatte mäßige Magenbeschwerden. Bei beiden Kindern besserten sich die Krankheitssymptome nach Leberdiät. Verfasser glauben, daß auch hier ein familiäres Auftreten vorliegt. Schulten: Mutter, Tochter, Onkel und Cousine. Frank: über eineiige Zwillinge, die im Abstand von 1½ Jahren erkrankten. Conner: 1.) Bruder und Schwester und 4 Verwandte. 2.) mehrere Fälle von 2 bis 3 Familienmitgliedern. Hurst: bei 2 Vettern und einem Sohn des ersten. 2.) Frau, ihre zwei Söhne und 2 Enkel. 3.) ein Mann, dessen Neffe und Enkel. Die letzte interessante Statistik der Weltliteratur von Wilkinson und Brackbank: 28 Familien, in denen Eltern und Kinder p. A. hatten, darunter zweimal drei, viermal vier Mitglieder, Eltern und 3 Kinder, 28 Fälle, bei denen Brüder oder Schwestern auch an p. A. litten, darunter siebenmal drei, einmal vier Geschwister. 31 Fälle, in denen mehrere Blutsverwandte p. A. hatten, bis zu 13 Personen, fünfmal drei Generationen, einmal vier Generationen. Außerdem noch 40 Fälle, bei denen in der Literatur

genauere Angaben über den Verwandtschaftsgrad nicht gemacht werden.

Nach dem eben in der Literatur Gesagten ist der erste Gedanke der der Vererbung. Wohl haben einige Autoren, wie Tscherning „Umweltsverhältnisse" und Willson „kongenitale Lues" verantwortlich gemacht. Diese Ursachen sind aber auszuschließen, da nach Conner u. a. Autoren es sich immer um Blutsverwandte, nicht um Ehegatten handelt. So ist wohl der erbliche Faktor für die Entstehung der p. A. als der wahrscheinlichste anzusehen. Mit Recht wird daher von Schaumann und Mustelin der Einfluß erblicher Faktoren geltend gemacht. Schaumann ist immer der Vertreter der Auffassung gewesen, daß erbliche Fragen hier mindestens mitspielen. Besonders hat er darauf hingewiesen, daß p. A. mit Botriocephalusanämie zwar nach Abtreibung des Wurmes geheilt werden, mitunter aber später an typischer kryptogenitischer Anämie sterben können. Er sah 12 von 72 Personen trotz gelungener Abtreibungskur an p. A. zugrunde gehen. Nach Meulengracht erkrankt nur 1% aller Botriocephalusträger an p. A. Ein Unterschied zwischen Botriocephalusanämie und p. A. ist darin zu suchen, bei Botriocephalusanämie findet sich nach Naegeli nur 50%, nach Schaumann bei 47 von 57 Achylie. Auch kehrt Salzsäure nach Abheilen von Botriocephalusanämie zurück. Der Wert des Nachweises der Achylie darf freilich nicht zu hoch eingeschätzt werden, weil derartige Befunde keineswegs selten sind. Ueberhaupt ist seit der Feststellung von Salzsäuremangel als ersten von Kahn und von Mehring bei p. A. die Achylie als häufigstes Vorkommen bei p. A. bestätigt worden. Ob sie immer als konstantes Symptom bei p. A. gefunden wird, das ist eine Streitfrage. Weinberg fand bei 105, Morawitz bei 400, Zadeck bei 200 Fällen von p. A. immer Achylie, Lewin-Ladd dagegen sahen in 1 von 144 Fällen, Cabot in 25 von 150, Lichty in 14 von 24, Stockton in 1 von 24 Fällen freie Salzsäre. Trotz Weinbergs Zweifel an der Diagnose „perniciöse Anämie" ohne Achylie, wird doch freie Salzsäure bei p. A. ausnahmsweise gefunden werden können, denn immerhin wird Achylie auf 98% aller Fälle von p. A. geschätzt. Daher wird von Weinberg, Mustelin, Schaumann, Conner, Wilkinson-Brockbank die Achylie als erblicher Faktor angesehen. Schaumann und Mustelin glauben zu dem endogenen Faktor der Achylie müsse noch ein exogener hinzukommen, was umso wahrscheinlicher klingt, da nach Naegeli, Zadek, Weinberg u. a. die Achylie der p. A. oft Jahre vorausgeht. Deshalb haben Marcius, Meulengracht, Dorst bei den Verwandten der Kranken nach Achylie gefahndet. Weinberg hat dabei unter 24 Verwandten zehnmal Achylie festgestellt, dazu ein Blutbild, das an p. A. erinnerte. Conner fand unter 154 Verwandten 25% Achylie. Wurde allein die Altersklasse von 40 bis 49 Jahren in Betracht gezogen, also das Alter, in dem die p. A. am häufigsten vorkommt, dann ergab sich, daß bei Verwandten von

Perniciosakranken dreimal mehr Achylie vorkom, als bei derselben Anzahl zufällig anders Untersuchter. Ferner untersuchte er die Ehegatten der Kranken und fand, daß die Achylie nicht häufiger vorkommt, dagegen hatten die Schwestern der Kranken dreimal mehr Achylie als ihre Frauen. Diese Achylie ist aber nicht angeboren, denn bei der nächsten Altersklasse der Verwandten findet sie sich nicht. Es muß sich also um eine angeborene Neigung zur Entwicklung von Achylie handeln. Nach den letzten Mitteilungen von Castle-Townsend-Heath wird durch den Mangel eines ganz spezifischen Faktors außer der Achylie die gastrogene Entstehung gestützt. Doch fehlen leider noch von anderer Seite Untersuchungen an größerem Material. Aus den letzten Angaben ist wohl ein erblicher Faktor anzunehmen, etwas Sicheres und Gewisses fehlt aber noch.

Zum Nachweis der Heredität möchte ich über 5 Fälle von p. A. in einer Familie berichten.

Vor 2 Jahren kam eine Patientin zur Untersuchung in die Poliklinik. Sie gab folgendes zur Familienanamnese an: Vater starb an einem Lungenleiden mit 36 Jahren. Die Mutter war mit 70 Jahren an p. A. gestorben, kurz vorher war sie in der II. Med. Klinik der Charité behandelt worden. Eine Schwester der Mutter ist in Osnabrück an p. A. gestorben. 4 Geschwister der Mutter leben und sind gesund, 3 sind durch Unglücksfälle gestorben. Der Vater hatte 8 Geschwister, eine Schwester des Vaters ist im August 1915 im evangelischen Diakonissenhaus in Posen nach ärztlicher Mitteilung an p. A. gestorben. 2 Geschwister der Pat. starben bereits als Kinder. Eine Schwester ist im 19. Lebensjahr an einem Lungenleiden, der eine Bruder mit 12 Jahren an Appendicitis, der andere mit 52 Jahren an Tabes dorsalis gestorben, eine 50jährige Schwester sei an p. A. gestorben. Der noch lebende Bruder und eine Schwester sind gesund.

Eigene Anamnese:

Patientin ist 56 Jahre alt; sie ist seit dem 13. Lebensjahr regelmäßig menstruiert gewesen. Seit dem 41 Lebensjahr besteht Amennorrhoe. Klimax trat ohne Beschwerden ein. Während des Krieges war sie Krankenschwester im Felde. Wegen Herzmuskelschwäche hat sie 1921 eine 50%ige Rente nach Untersuchung bei Prof. Ohm erhalten. 1918 den Sommer über Gallenbeschwerden ohne Ikterus. 1928 Grippe. Sie erinnert sich, seit 1928 zeitweise ganz geringes Zungenbrennen gehabt zu haben; früher jedenfalls hat sie nichts davon gemerkt. Das erste Brennen soll mehr auf dem Zungenrükken lokalisiert gewesen sein; jetzt sind die Schmerzen mehr auf der Zungenspitze. Zeitweise machten sich geringe Beschwerden in der linken Oberbauchseite bemerkbar. Der Appetit war mäßig; sie vermied dabei saure Speisen. Ueber Neigung zu Durchfällen kann sie keine genauen Angaben machen. Im Vergleich zu früher

fühlte sie sich immer etwas matt und müde. Dieser Zustand sei aber nur zeitweise dagewesen. Eigentlich krank fühle sie sich bis auf das Zungenbrennen nicht. Wegen der Erkrankung in ihrer Familie käme sie vorsichtshalber zum Arzt, da die Mutter schon früher auch während ihrer Krankheit besonders über Zugenbrennen geklagt habe.

Status: Mittelgroße Frau von gutem Aussehen. Alle Schleimhäute mäßig gut durchblutet, mäßige Adipositas der Bauchdecken; Körpergewicht 80 kg; keine Oedeme; keine Exantheme. Kopf und Hals: Zunge feucht, nicht glatt, nicht gerötet. Papillen gut sichtbar und gut ausgebildet. Gebiß gut. Gering tastbare Schilddrüse. Pupillen: gleich weit, gleich rund; Licht und Konvergenzreaktion o. B. Skleren etwas blaß. Thorax: Lungengrenzen gut verschieblich. Ueber der ganzen Lunge reines Vesiculäratmen; kein verkürzter Klopfschall. Herz: nicht vergrößert. Töne sehr leise, rein. Herzspitzenstoß nicht fühlbar. RR 120/70. Puls 75 i. d. Min. Temperatur 36,8. Abdomen: weiche Bauchdecken, Leber nicht tastbar, ebenso Milz. Abnorme Resistenzen sind in der Bauchhöhle nicht tastbar, Gelenke frei, beweglich. Nervensystem o. B. Urin o. B. Stuhl o. B. Fraktionierte Magenausheberung ergab viel Schleim, keine Speisereste, etwas gallig gefärbten Mageninhalt, keine Blutcoagula, keine Milchsäure. Magensaft: Albumen neg., Kongo neg. Auch auf Histamin war keine Salzsäure zu bekommen. Die Magenausheberung ergab vollständige Achylie.

Blutbefund: 1.) am 27. 1. 30: 3.9 Mill. Ery., 5.200 Leuko. Hb. 82%, F. I. 1.05, Diff. 2.2/—, —, 3,63/32.1. Keine Anisocytose, Poikilocytose, Megalocyten. Polychromasie 4%, keine basophile Punktierung in dicken Tropfen.

2.) am 4. 3. 30: 3.7 Mill. Ery., 5.400 Leuko. Hb. 79%, F. I. 1.05, Diff. —, 1/—, —, 3, 63/32, 1. Keine Normoblasten, keine Megaoblasten, keine Megalocyten. Polychromasie 4%o. Keine basophile Punktierung. Pat. bekommt 14 Tage dreimal täglich Hepatrat. In der nächsten Zeit darauf 250 g rohe Leber täglich. Blutbefund bereits

3.) am 13. 4. 30: 4.4 Mill. Ery., 6.200 Leuko., Hb. 90%, F. I. 1.03, Diff., 1.2/—, —, 5.59/28. 5. Keine Normoblasten, keine Megaloblasten, keine Megalocyten. Polychromasie 8%o. Thrombocyten 240.000 Pat. bekommt die Leber gut; sie fühlt sich jetzt wieder vollständig gesund. Leider kann ich wegen Verlust der Blutbefunde vom übrigen Jahr 1930 keine Mitteilungen machen. Nach Angabe der Pat. hat sie sich aber während dieser Zeit außer geringem, zeitweisem Zungenbrennen recht wohl gefühlt.

4.) Blutbefund am 15. 4. 31: 3.33 Mill. Ery., 5.100 Leuko., 70% Hb., F. I. 1.0, Diff. —, 2/—, —, 3. 55/34.6. Keine Normo- und Megaloblasten, keine Megalocyten, Polychromasie 12%o, keine basophile Punktierung, Thrombocyten 240.000.

5.) Blutbef. am 5. 6. 31: 3.13 Mill. Ery., 5000 Leuko., Hb. 69%, F. I. 1.01, keine kernhaltigen roten,

6.) Blutbef. am 26. 9. 31: 4.2 Mill. Ery., 6100 Leuko., Hb. 80%,

F. I. 1.0, keine Veränderungen des roten Blutbildes.

7.) Blutbef. am 17. 10. 31: 3.3 Mill. Ery., Hb. 72%, F. I. 1.02, keine kernhaltigen roten. Thrombocyten 220.000.

8.) Blutbef. am 17. 3. 32: 3.45 Mill. Ery., 5.800 Leuko., Hb. 70%, F. I. 1.01, keine Veränderungen des roten Blutbildes.

9.) Blutbef. am 11. 11. 32: 9.050 Leukocyten.

10.) Blutbef. am 22. 11. 32: 3.43 Ery., 7.800 Leuko., 73% Hb., F. I. 1.02, Diff. 1.2/—, 4, 58/30, 5. Keine Normo- und Megaloblasten, keine Megalocyten, Polychromasie 4%o, keine basophile Punktierung, Thrombocyten 250.000, Poilocytose, Anisocytose. Pat. hält die Lebertherapie ein und fühlte sich bis zum Ende des vorigen Jahres recht wohl. Im Anfang dieses Jahres wurde das Zungenbrennen wieder häufiger, sie fühlte sich sehr matt, wie noch nie zuvor. Die Hautfarbe wurde etwas gelblich. Wegen dieses Zustandes suchte sie wieder unsere Klinik auf.

11.) Blutbef. am 16. 2. 33: 2.26 Mill. Ery., 4.850 Leuko., Hb. 43%, Polychromasie 4%o, Diff. —, 1/—, —, 6, 70/19, 5. Anisocytose, Poikilocytose, Makrocyten, ganz vereinzelte Megalocyten, eine Plasmazelle, ein Normoblast, 1 Erythroblast. Pat. erhält bei uns Campolon und Leber.

12.) Blutbef. am 17. 2. 33: 2.1 Mill. Ery., 44% Hb., Diff. —, 9/—, —, 2, 37/48, 4. Ein Megaloblast. Polychromasie 20%o.

13. Blutbef. am 20. 2. 33: Ery. 2.09 Mill., Hb. 44%, Polychromasie 164%o.

14.) 23. 3. 33: Polychromasie 196%o.

15.) Blutbef. am 4. 3. 33: Ery. 2.89 Mill., Hb. 59%, Polychromasie 30%o.

16.) Blutbef. am 16. 3. 33: Ery. 3.7 Mill., Hb. 71%, Polychromasie 12%o.

17.) Blutbef. am 29. 3. 33: Ery. 4.9 Mill., Hb. 98%, Leuko. 6.650. Diff. —, 7/—, —, —, 56/31, 6.

18.) Blutbef. am 5. 4. 33: Ery. 5.05 Mill., Hb. 100%, Leuko. 7000, Diff. 1, 2/—, —, —, 64/26, 7.

Die Pat. fühlt sich jetzt wieder sehr wohl, behält weiter ihre Leberdiät bei und ist weiterhin in ambulanter Behandlung.

2. Fall: Die Mutter unserer Patientin lag Dezember 1919 wegen p. A. in der II. Med. Klinik der Charité zur Untersuchung. Familienvorgeschichte: Vater an Blasenleiden, Mutter an Ruhr gest. 6 Geschwister leben und sind gesund. Pat. war verheiratet und ist seit 1883 verwitwet. Sie hatte 9 Geburten; davon sind 5 Kinder angeblich gesund, 3 Kinder sind im Kindesalter, einer Tochter mit 19 Jahren an Lungentuberkulose gestorben. Keine Fehlgeburten, keine Geschlechtskrankheiten. Menses immer regelmäßig, seit dem 55. Jahr Menopause.

Eigene Anamnese: 1851 geboren; als Kind Masern, mit 40 Jahren fiel besonders Blutarmut auf, die sich in Abgeschlagenheit, Blässe, Kopfschmerzen und Müdigkeit äußerte, aber bald wieder zurückging. Mit 52 Jahren in beiden Händen Gelenkschmer-

zen. Jetzige Beschwerden: nach einer Erkältung im August 1919 Mattigkeitsgefühl,. Zunahme der blassen Gesichtsfarbe. Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit bestanden nicht, nur Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.

Status: zarter Knochenbau, schlaffe Muskulatur, reduzierter E. Z., Hautfarbe strohgelb. Körpergewicht 52 kg. Hals- und Rachenorgane: Zunge sehr glatt, am vorderen Teil springen die geröteten Papillen vor. Künstliche Prothese im Ober- und Unterkiefer. Augen: Skleren sehr blaß, etwas gelblich, Pupillen gleich weit und gleich rund. Lungen o. B. Herz: Verbreiterung der absoluten Dämpfung nach rechts bis zur Mitte des Sternums, mäßige Verbreiterung nach links. Herzspitzenstoß etwas außerhalb der M. C. L. Herztöne: systolisches Geräusch über der Herzspitze. Tachykardie. Puls regelmäßig. RR 110/60. Temp. 37°. Abdomen: Leber gut tastbar, glatte Oberfläche, scharfer Leberrand. Milz: etwas vergrößert, gut tastbar. Bauchdecken schlaff, keine Druckempfindlichkeit, keine abnormen Resistenzen tastbar. Nervensystem o. B. Wassermann-Reaktion neg. Urin: Saccharum neg., Alb. Spuren. Urobilin +, Urobilinogen +, Sediment o. B. Stuhl: weich, sanguis neg. Fraktionierte Magenausheberung ergab Achylie, sehr schleimigen Magensaft, der keine Blutcoagula und keine Milchsäure enthielt. Blutbefund: 1.2 Mill. Erv., 4.800 Leuko., Hb. 40%, F. I. 1.07, Diff. —, 1/—, —, 5, 53/36, 5. Megalocyten, Megaloblasten, Normoblasten, Anisocytose, Poikilocytose. Polychromasie 5%o. Keine basophile Punktierung, Thrombocyten 120.000. Pat. bekam 3 mal täglich Solarson-Injektionen eine Woche lang. Sie verließ aber die Klinik, um zu Hause weiter behandelt zu werden. Zu Hause ging es ständig schlechter, sie wurde mehr und mehr anämisch und starb, ohne daß neue Symptome hinzugekommen waren. Der letzte Blutbefund ergab 0.78 Mill. Ery., 3.200 Leuko., 18% Hb., F. I. 1.2, Diff. —, 2/—, —, 7, 42/52, 4. Zahlreiche Normoblasten und Megaloblasten, Anisocytose und Poikolocytose, Thrombocyten 108.000, geringe Vermehrung der Polychromasie.

3. Fall: Eine Schwester unserer Patientin starb 1926 mit 50 Jahren an p. A. Sie wurde von einem früherenAssistenten der I. Med. Klinik der Charité, Priv.-Dozent Dr. Bansi, behandelt.

Eigene Anamnese: Mit 2 Jahren Diphtherie, in Entwicklungsjahren immer blasses Aussehen. Seit dem 14. Lebensjahr Menses regelmäßig. Seit 1910 angeblich geringen Basedow, 1912 wegen angeblicher Lungenblutung 6 Wochen in einer Heilstätte. Daselbst wurde keine Ursache für die Blutung gefunden. Seit dieser Zeit immer etwas Müdigkeitsgefühl. 1919 angeblich wieder Lungenbluten, dabei starkes Schlaffheitsgefühl, Zungenbrennen, Kribbeln an Händen und Füßen zeitweise. Das Zungenbrennen und Kribbeln trat in den folgenden Jahren nur zeitweise auf. Das Müdigkeitsgefühl und Schwächegefühl wurden immer größer, dazu kam noch saures Aufstoßen, aber kein Erbrechen.

Der Status ergab: mittelgroße Frau mit sehr blasser Haut,

die teilweise einen Stich in's Gelbliche hatte, mit mäßig reduziertem E. Z. An den Augen sehr blasse, etwas gelbliche Skleren, Pupillen o. B. Am Augenhintergrund Retinablutungen, Zunge nicht vergrößert, glatt, am vorderen Rand lebhaft rot. Gebiß des Oberkiefers nur in seinem vorderen Teil erhalten, mäßig vergrößerte Schilddrüse, Lungen o. B. Herz: leicht nach links vergrößert, systolisches Geräusch über der Herzspitze, Herzspitzenstoß etwas außerhalb der M.C.L. im 5. I.C.R. Temperatur 37.2°. RR 120/80. Puls 95 i. d. Min. Abdomen: Leber nicht tastbar, Milz tastbar, unter den weichen Bauchdecken keine Resistenzen. Nervensystem o. B. Urin: Saccharum neg., Albumen neg., Urobinogen +, Urobilin +. Stuhl: kein Sanguis. Wa.R. neg. Fraktionierte Magenausheberung: Achylie. Röntgenaufnahme des Magens: kein Anhalt für Tumor.

Blutbefund; 1924: Ery. 1.14 Mill., Leuko. 2.220, Hb. 45%, F. I. 1.9, Diff. —, 2/—, —, 3, 51/37, 7. Poikilocytose, Anisocytose, wenig Normoblasten und Megaloblasten, 150.000 Thrombocyten, Vermehrung der Polychromasie. Behandelt wurde die Pat. mit Salzsäure, Arsen, Thorium. Darauf Besserung des Allgemeinbefindens. Im Frühjahr 1925 Wiederauftreten der vorherigen Erscheinungen, nach Behandlung mit Arsen folgender Blutbefund: 3.5 Mill. Ery., 4.000 Leuko., 76% Hb., 1.3 F. I., kernhaltige rote Blutkörperchen 180.000 Thrombocyten, wenig Polychromasie. Bis auf geringe Schmerzen der Zunge und in der Milzgegend fühlte sich Pat. dann wieder recht wohl. Anfang 1926 setzen die Erscheinungen von starkem Müdigkeitsgefühl, Zungenbrennen, Schwächegefühl, stärker als zuvor, erneut ein.

Blutbefund: 0.9 Mill. Ery., 3.500 Leuko., 20% Hb., F. I. 1.1, Diff. nicht ausgeführt. Zahlreiche kernhaltige Erythrocyten. Anisocytose, Poikilocytose. Keine Vermehrung der Polychromasie. Unter starkem Schwächegefühl und heftigem Nasenbluten starb Pat. im Sommer 1926.

Fall 4: Frau W., bei deren Krankengeschichte wir uns auf die Mitteilungen Herrn Dr. Grothans, Osnabrück, beziehen, war die Schwester der Mutter unserer Patientin, die mit 74 Jahren an p. A. gestorben ist. In ihren Jugendjahren soll sie niemals ernstlich krank gewesen sein. Mehrere Jahre vor dem Tode begann sie über starke Müdigkeit zu klagen, und obwohl sie gesund schien, war sie nach Angaben der Tochter nicht mehr imstande, ihren Haushaltspflichten nachzukommen. Sie klagte dabei über ein Gefühl von Taubheit in den Beinen, und Kribbeln in den Fingern. Zeitweise meinte sie, das Essen schmecke ihr nicht, denn das Zungenbrennen störe sie dabei. Nasenbluten ist öfter ohne äußeren Anlaß aufgetreten. Ihre Gesichtsfarbe war blaß. Wegen des äußersten Schwächegefühls und des Drängens der Tochter suchte sie einen Arzt auf (Dr. Grothans), der anfangs an einen malignen Tumor dachte. Die Magenausheberung ergab Achylie, keine Milchsäure. Lungen waren o. B. Herz: anämische Geräusche, keine Vergrößerung. Glatte rote Zungenspitze. Abdomen: Leber nicht tastbar, Milz gut tastbar. Nerven-

system o. B. Keine Temperaturerhöhung. Die Blutuntersuchung ergab: 1.3 Mill. Ery., 3400 Leuko., 28% Hb., 1.03 F. I. Im Ausstrich zahlreiche kernhaltige Erythrocyten. Röntgenologisch war ein Tumor nicht nachzuweisen. Behandelt wurde die Pat. mit Arsen. In den letzten 4 Wochen vor ihrem Tode wurde sie auffällig stark hinfällig. Sie starb ohne besondere Schmerzen. Wegen des nicht nachweisbaren Tumors nahm der behandelnde Arzt als Todesursache perniciöse Anämie an.

Fall 5: Frau A., eine Schwester des Vaters, ist nach Mitteilung des dortigen Arztes 1905 in Posen im Diakonissenhaus an perniciöser Anämie gestorben. Dieser teilte mit: Pat. litt 2 Jahre vor dem Tode an Mattigkeitsgefühl, Ziehen und Kribbeln in den Beinen und Fingern, öfterem Nasenbluten, seltenem Erbrechen und Hautblutungen.

Status: Frau in mäßigem E. Z. von strohgelber Hautfarbe. Petecchien an Unterschenkeln. Zunge etwas glatt, nicht gerötet. Augen: Pupillen gleich weit und rund, reagieren auf Licht und Konvergenz, Skleren etwas gelblich. Lungen: o. B. Herz: anämische Geräusche, nicht dilatiert. Abdomen: Leber nicht tastbar, Milz tastbar; weiche Bauchdecken. Temperatur 37°. Urin o. B. Stuhl o. B. Magenausheberung: Achylie. Röntgenologisch kein Anhalt für Tumor.

Blutbefund: 1.5 Mill. Ery., 2.300 Leuko., Hb. 30%, F. I. 1.0. Im Ausstrich Anysocytose, Poikilocytose, Megaloblasten. Behandlung mit Arsen und Nährpräparaten. Der Tod erfolgte unter starkem Schwächegefühl.

Ich fasse diese 5 Fälle zu der nosologischen Einheit der p. An. auf. Sie ähnelt in jeder Hinsicht klinisch und haematologisch dem klassischen Bild dieser Krankheit. Ich knüpfe außerdem einige Bemerkungen an diese einzelnen Fälle.

Zu Fall 1: die Krankheit wurde hier zu einem frühen Zeitpunkt diagnostiziert, bevor die Anämie einen besonders starken Grad erreicht hatte. Denn bis vor Ende des letzten Jahres machte der klinische Status das Initialstadium der perniciösen Anämie wahrscheinlich. Erst die klinischen und haematologischen Befunde der letzten Monate zeigen deutlich das Fortschreiten des Krankheitsbildes der p. An. Dem rechtzeitigen Einsetzen der Lebertherapie ist es zu danken, daß eine Besserung der Remission so schnell eingetreten ist.

Zu Fall 2: die Mutter unserer Patientin ist klinisch und haematologisch ein klassischer Fall von p. A.

Zu Fall 3: bei der Schwester unserer Patientin gehen die typischen Erscheinungen anscheinend mehrere Jahre zurück. Glossitis, Achylie, hochgradige Anämie, erhöhter Färbeindex und typischer Blutbefund kennzeichnen besonders durch die jährlichen Remissionen die p. A.

Zu Fall 4: das Wenige, was nach ärztlicher Mitteilung vorliegt, macht die Diagnose p. A. möglich, ohne sie zu sichern.

Zu Fall 5: bei diesem Fall muß ich mich auf die Aussagen der Verwandten und einen Brief eines Kollegen aus Posen stützen, dessen klinischer Bericht über Achylie, Glossitis und Blutbefund auf p. A. hindeuten.

In der Familie erkrankten Mutter, deren 2 Töchter, die Schwester des Vaters und die der Mutter. Mitteilungen über andere Familienmitglieder stammen hauptsächlich von der Familie selbst. Die Ascendens weiterhin zu verfolgen, wäre für diese Krankheit, da das Erkennen noch zu neuen Datums, und das Symptom Anämie allzu häufig zu verschiedenen Verwechselungen Anlaß geben kann, zwecklos. Wie aus der Literatur, die oben mitgeteilt wurde, so wird aus unserer Beobachtung an den 5 Familienmitgliedern wahrscheinlich gemacht, daß die p. A. eine Erkrankung ist, bei der die erbliche Anlage eine Rolle spielt; wie in der Literatur, so fand sich bei unseren Fällen die Achylie als erstes Symptom. Es ist nicht anzunehmen, daß eine so seltene Krankheit wie die p. A. aus zufälligen Ursachen bei einer Familie ausbricht. Umweltsverhältnisse kommen nicht in Frage, da die Familienmitglieder getrennt voneinander lebten. Immerhin weist die Beobachtung darauf hin, daß die Achylie ein wesentlicher Faktor der p. A. ist und macht es wahrscheinlich, daß es eine erbliche Achylie gibt, wie es Martius, Mustelin, Schaumann, Weinberg und Wilkinson-Brockbank behaupten. Nichts spricht in unseren Fällen für eine exogene Entstehung. Wir stellen bei unseren fünf Fällen das familiäre Auftreten fest und hoffen, daß durch weitere Beobachtungen mehr Klarheit in dieses Problem kommt.

Literatur.

1.) Schaumann, O.: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 1920. Seite 258.
2.) Meulengracht, E.: Ugesk. f. Laeger, 1920, Nr. 82, S. 777; Am. I. Med. Sci. 1925.
3.) Zadek, I.: Schweiz. med. Wchsr. 1921, No. 51. S. 1087. Berlin. Kli. Wo. 1921, No. 58. S. 1213.
4.) Cahn, A. und v. Mehring: Deutsch. Arch. f. kli. Med. 1886, No. 39. S. 233.
5.) Levin S. A. and Ladd, W. S.: Bull Johns Hopkins Hosp. J. 1921. No. 32, S. 254.
6.) Faber, K.: Berlin. Kli. Wo. 1913. No. 1, S. 958.
7.) Cabot, Richard, C.: Modern Medicine, Osler and Mc. Crae 4. S. 619.
8.) Klein, A.: Wien. Kli. Wo. 1891. No. 4. S. 721 u. 745.
9.) Bramwell, B.: Anemia, Philadelphia 1899.
10.) Caccini, V.: Riforma Med. 1900. No. 16. Pt. III 3, 14, 26.
11.) Gilbert, A.: Butt et mém. Soc. med. d. hop. de Paris 1910. No. 30. S. 543.
12.) Patek, A. J.: J. Am. Med. Assn. 1911. No. 56. S. 1315.
13.) Gulland, G. L. and Goodall, A.: The Blood, London, 1912.
14.) Willson, R. N.: I. Am. Med. Assn., 1912 No. 59. S. 767.
15.) Roth, O.: Ztschr. f. kli. Med., 1914. No. 79. S. 266.
16.) Bartlett C. J.: J. Am. Med. Assn. 1913. No. 60. S. 176.
17.) Faber, K.: Acta med. Scandinav., Supple. 1922. No 3. S. 275.
18.) Mustelin, O.: Acta Med. Scandinav. 1922. No. 56. S. 411.
19.) Gilford, H.: Lancet, 1923. No. 1. S. 64.
20.) Weinberg, F.: Deutsch. Arch. f. kli. Med. 1918. No. 126. S. 747.
21.) Binswanger: Z. kli. Med. 105, 249. J. 1927.
22.) Castle-Townsend-Heath, Amer. J. med. Sci. 178, 748, 764. Jahrg. 1929.
23.) Castle-Townsend-Heath, Amer. J. med. Sci. 180. Jahrg. 1930. S. 305.
24.) Decastello, Wien. Kli. Wo. 1923. S. 258.
25.) Dorst: Americ. J. med. Sci. 172. J. 1926. S. 533.
26.) Frank: D. Arch. f. kli. Med. J. 1933. Heft 1. S. 96.
27.) Hoff: D. Arch. kli. Med. 155. S. 235.
28.) Hurst: Brain. 48. S. 226. (1925/26).
29.) Siepelt: Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. J. 1926. No. 90. S. 201.
30.) Maclachan and Kline: Amer. J. med. Sci. J. 1926. N. 172. S. 533.
31.) Martius: Konstitution u. Vererbung. Berlin. J. Springer. 1914.

32.) Morawitz: Arch. Verdgskrankheiten J. 1930. N. 47. S. 306.
33.) Naegeli: Blutkrankheiten: Berlin J. Springer 1932.
34.) Neuburger: Dtsch. med. Wo. J. 1925. S. 1557.
35.) Riley, J.: Amer. med. Assoc. J. 1925. N. 85. S. 1908.
36.) Schmalz: Zit. nach Bartlett.
37.) Tscherning: Dtsch. med. Wo. J. 1922. S. 545 u. J. 1926.
38.) Ungley and Suzmann: Brain J. 1929. N. 52. S. 271.
39.) Wilkinson and Brockbank, Quart. J. Med. 24. 219.
40.) Schilling: Med. Klinik J. 1927. No. 47.
41.) Rausch u. Zoltan: D. Med. Wo. J. 1931. No. 31.

Lebenslauf.

Ich bin am 20. 8. 1905 in Preiswitz, Kreis Gleiwitz, Oberschlesien, als Sohn des Medizinalrates Dr. Balzer geboren, habe am 4. März 1926 mein Reifezeugnis am Humanistischen Gymnasium in Gleiwitz erworben. Meine vorklinischen Semester verbrachte ich in Marburg, wo ich nach dem 4. Semester mein Physikum ablegte. Meine klinischen Semester studierte ich in München, Köln, Rostock, Berlin. Nach 6 klinischen Semestern bestand ich in Berlin mein Staatsexamen. Das Praktikantenjahr absolvierte ich an der I. Medizinischen Klinik der Charité. Seit dem 15. August 1932 bin ich bis heute im Pathologischen Institut der Charité als Volontärassistent tätig.

Berlin, den 12. 5. 1933.